

## ⑪ 公開特許公報(A)

平4-69383

⑫ Int. Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)3月4日

C 07 D 277/34  
A 61 K 31/425  
C 07 D 277/54

ADP

9164-4C  
7475-4C  
9164-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 置換チアゾリジン誘導体

⑮ 特 願 平2-179075

⑯ 出 願 平2(1990)7月6日

⑰ 発 明 者 新 形 邦 宏 埼玉県上尾市中分2丁目287  
 ⑰ 発 明 者 高 橋 工 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9  
 ⑰ 発 明 者 岩 岡 清 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9  
 ⑰ 発 明 者 米 田 隆 茨城県つくば市並木3丁目22番地の7  
 ⑰ 発 明 者 野 城 修 茨城県龍ヶ崎市長山6丁目15番地の9  
 ⑰ 発 明 者 小 池 礼 子 茨城県新治郡千代田村下稻吉1456  
 ⑰ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 ⑰ 代 理 人 弁理士 長 井 省 三 外1名

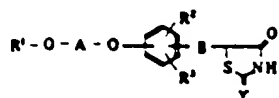
## 明 細 書

## 1 発明の名称

置換チアゾリジン誘導体

## 2 特許請求の範囲

## (1) 一般式



(式中の記号は、以下の意味を有する。)

R<sup>1</sup>: 置換又は非置換のアリール基。

A: アルキレン基。

B: 低级アルキレン基。

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>: 水素原子又はハロゲン原子。

Y: 酸素原子又はイミノ基。)

で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩。

## 3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬、特に血糖低下剤として有用な

置換チアゾリジン誘導体及びその塩に関する。

(従来技術)

現在、糖尿病の治療剤として臨床で使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適応に制限があり、時にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実で副作用も非常に少ないが、ときとして低血糖症をひき起こすことがあり、使用に当り十分な注意を払う必要があった。

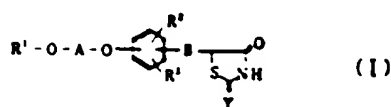
従来より、スルホニルウレア剤に代る血糖低下剤の開発研究が種々試みられてきたが、そのほとんどは消え、実用化されるに至ったものはない。

近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が、上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

しかし、これまでのインスリン感受性増強剤は作用が弱いあるいは高作用があるなど未だ満足すべき状態ではなく、より強力で副作用の少ない薬剤の開発が要望されている。

(課題を解決するための手段)

そこで、本発明者らは、種々の化合物を創製し、スクリーニングを進めてきた結果、下記一般式(I)で示される置換チアゾリジン誘導体がインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し臨床目的を達成しうるものであることを知見して本発明を完成させるに至った。



(式中の記号は、以下の意味を有する。)

R<sup>1</sup>: 置換又は非置換のアリール基。

A: アルカレン基。

B: 低級アルカレン基。

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>: 水素原子又はハロゲン原子。

メチルペンタ基、1,1-ジメチルブタ基、1,2-ジメチルブタ基、1,3-ジメチルブタ基、2,2-ジメチルブタ基、2,3-ジメチルブタ基、1-エチルブタ基、2-エチルブタ基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などの炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルカレン基が挙げられる。

「シアノ置換低級アルカレン基」は、この「低級アルカレン基」の具体的基の任意の水素原子がシアノ基で置換した基を意味する。また「モノ若しくはジ低級アルカレンアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1個又は2個が上記「低級アルカレン基」の具体的基でモノ置換されたもの及び同一又は異なる基でジ置換されたものを意味する。

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が示すあるいは上記アリール基の置換基としての「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

また、Aが示す「アルカレン基」としてはメ

チル基、水素原子又はイミノ基。)

すなわち、本発明は上記一般式(I)で示される化合物をその組成とし、その提供を目的とする。

以下に本発明化合物につき詳述する。

R<sup>1</sup>が示す「アリール基」としてはフェニル基やナフタ基などの芳香族炭化水素基が挙げられ、この「アリール基」に置換していてもよい置換基としては、低級アルカレン基、シアノ置換低級アルカレン基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルカレンアミノ基などが挙げられる。これらの置換は同一又は異なるとして1乃至3個芳香環に置換していてもよい。

ここに「低級アルカレン基」としては、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-

メチルペンチル基、1,1-ジメチルブタ基、1,2-ジメチルブタ基、1,3-ジメチルブタ基、2,2-ジメチルブタ基、2,3-ジメチルブタ基、1-エチルブタ基、2-エチルブタ基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などの炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のものが挙げられる。

またBが示す「低級アルカレン基」としては上記「アルカレン基」のうち炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のものが挙げられる。

本発明化合物(I)は不斉炭素原子を有しており、その存在に基づく異性体が存在する。本発明は立体異性体の単離されたものあるいはその混合物が含まれる。

本発明化合物(I)は、チアゾリジン環に酸性官能基を有しているので塩基との塩を形成しうる。本発明には化合物(I)の塩も含まれるものであり、そのような塩としてはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。

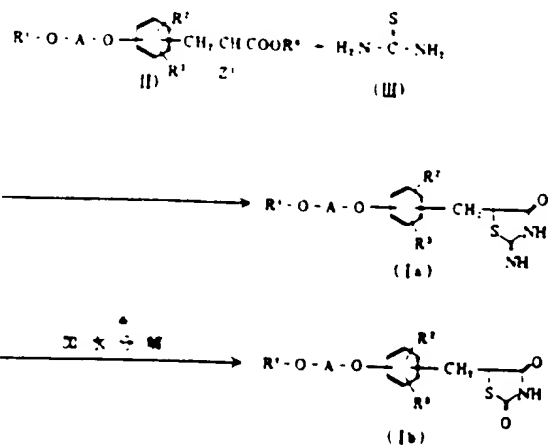
また、R<sup>1</sup>がアミノ置換アール基であるときなど置換基の種類によっては、置換加塩を形成する場合もある。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、炭酸、硝酸、リン酸などの酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピタリン酸、メタンスルホン酸、エタンス

ルホン酸等の有機酸との置換加塩、グルタミン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(I)は、その基本骨格や基の構造を利用して種々の方法を用いて製造できる。以下に代表的製法を示す。

なお、本発明化合物の中には、本出願人の別途出願に係るビスチアゾリジン化合物を製造する際に副生成物として得られ、その実施例を掲記しているが、下記一般法を用いて製造することも可能であり、またその方が好ましい。

### 3.1 製法



(反応式中、R<sup>1</sup>、A、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記の意味を有し、Z<sup>1</sup>はハロゲン原子を、R<sup>3</sup>は水素原子又はエステル残基を意味する)

一般式(Ia)で示される本発明化合物は、式(II)で示されるチオ尿素と反応させることにより製造される。一般式(Ib)で示される本発明の2,4-ジオキソチアゾリジン誘導体は化合物(Ia)あるいは化合物(Ia)の反応物を加水分解することにより製造

される。

ここにZ<sup>1</sup>が示すハロゲン原子としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などが挙げられ、またR<sup>3</sup>が示すエステル残基としては低級アルキル基、ベンジル基などのアルキル基などのエステルを形成しうる基であればよい。

前段の反応は、通常メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ネオペンタノール、ネオペンタノールなどのアルコール類やジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど反応に不活性な有機溶媒中に行なわれる。殊に次いで酸性加水分解工程に反応液をそのまま付すときなどを考慮すればアルコール類が好ましい。

原料化合物の使用量は、等モル反応であるから化合物(II)と(III)とを等モルとよいが、入手が容易な化合物(III)を過剰モルとしてもよい。

反応温度は、通常加熱下に行なわれ、特に使用溶媒の沸点温度下に行なうのが有利である。

反応に際し、反応により生成するハロゲン化水素酸をトラップする物質例えば酢酸ナトリウムや

酢酸カリウムなどを添加するのが好ましい。

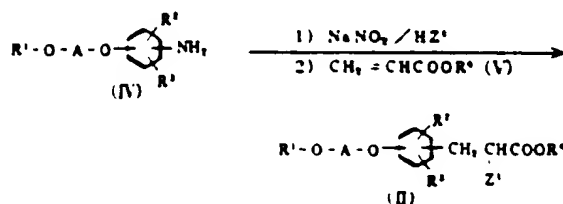
反応時間は、原料化合物の種類や反応条件などを考慮して適宜設定される。

反応生成物(1a)は単離してもよく、あるいは反応液をそのまま次工程に付すこともできる。

後段の反応は、前段と同様の反応に不活性な溶媒、特にアルコール類中で、過剰量の水及び酸、例えば塩酸や臭化水素酸などの強酸の存在下に、通常加熱好ましくは加熱還流することにより行なわれる。

反応時間は原料化合物の種類、反応条件等を考慮して適宜設定される。

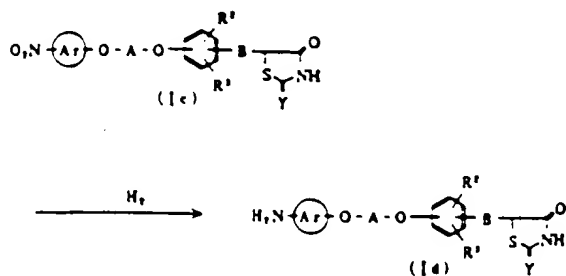
なお、原料化合物(II)は、以下のようにして入手することができる。



をそのまま第1製造に付すと、対応する目的物が得られる。

従って、R<sup>1</sup>がアミノ置換アリール基である目的化合物を製造するときは、R<sup>1</sup>がニトロ置換アリール基である化合物(IV)を原料として反応させた後、そのまま第1製造に付し、その後還元する方法が有利である。

## 第2製造



(反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びYは前記の意味を有し、(Ar)はアリール環を意味する)

本発明化合物中一般式(1d)で示される化合物は、前記の通り、一般式(1c)で示されるニトロ化合物

(反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、Z<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は前記の意味を有する。)

すなわち、アニリン誘導体(IV)〔このものは、アニリン化合物として入手しうる場合と、対応するニトロ化合物を還元して得る場合がある〕を、第1製造と同様の反応に不活性な有機溶媒中、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸の存在下に、亜硝酸ナトリウム(V)などのジアゾ化剤を1.0以下で以下の温度で加えてジアゾ化し、これに酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(II)などの銅触媒の存在下にアクリル酸又はそのエステルと室温下反応させることによって原料化合物(II)とすることができる。

反応終了は窒素ガスの発生で終了を確認する。

なお、このジアゾ化反応の際、R<sup>1</sup>がアミノ置換アリール基であるアニリン誘導体(IV)を使用するときは、後記実施例において明らかなように、ビス体の他、R<sup>1</sup>がハロゲン置換アリール基や、シアノノメル置換アリール基である原料化合物(II)が新生するので、この原料化合物(II)を含む反応液

を還元することにより製造できる。

反応は、アルコール類、あるいは酢酸などの反応に関与しない有機溶媒中、ラネーニッケルやパラジウム炭素などを触媒とする接触還元、あるいは亜鉛、鉄などの金属と塩酸、酢酸などの酸による化学還元を方法によって選択することによって行なわれる。

## その他の製造法

本発明化合物中、モノ官能性又は低級アルキルアミンが置換したアリール基を有する化合物は、第2製造で得られたアミノ置換アリール基を有する化合物と低級アルキルハライドや低級アルキルスルホネートとを反応によりNアルキル化することにより製造できる。

また、本発明化合物中、2,4-ジオキソチアゾリジン化合物(1b)は、対応するアルデヒド又はケトン(VI)と、2,4-ジオキソチアゾリジン(VII)とを、ピロリジン、ナトリウムアルコール、酢酸ナトリウムなどの塩基触媒又は三フッ化ホウ素、四塩化チタンなどのルイス酸触媒の存在下に脱水





クロマトグラフィーに付し(溶媒系:2%のメタノールを含んだクロロホルム),  $R_f=0.56$  の層出分を集めて 5-[p-[[5-(p-クロロフェノキシ)ペンチル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン(化合物A)28gを得た。

次に,  $R_f=0.43$  の層出分を集めて, 5-[p-[[5-(p-ニトロフェノキシ)ペンチル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン(化合物B)1gを得た。

なお,  $R_f=0.11$  の層出分を集めてビス体8gを得た。

#### 化合物A

##### 理化学的性状

$R_f=0.56$

融点 92~93℃ メタノール

元素分析値 ( $C_{21}H_{27}NO_4S$ Clとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
理論値	60.07	5.28	3.34	7.64	8.44
実験値	60.14	5.44	3.14	7.56	8.33

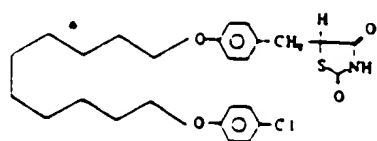
質量分析値 ( $m/z$ ): 418 ( $M-1$ )<sup>+</sup>

488 (1H, dd,  $-\overset{1}{CH}-$ )  
685~734 (8H, m, フェニル)  
120 (1H, brs, NH)

#### 実施例 2

1,10-ビス(p-ニトロフェノキシ)デカンを原料とした他は, 実施例1と同様に処理して以下の化合物を得た。

#### 化合物C



5-[p-[[10-(p-クロロフェノキシ)デシル]オキシ]ベンジル]-2,4-ジオキサテアゾリジン

原料化合物: 1,10-ビス(p-ニトロフェノキシ)デカン

##### 理化学的性状

$R_f=0.42$

樹脂状

元素分析値 ( $C_{26}H_{33}NO_4S$ Clとして)

核磁気共鳴スペクトル ( $d_6$ -DMSO, TMS 内部標準)

$\delta$ : 14~19 (6H, m,  $-\overset{1}{CH}_2-(CH_2)_4-\overset{1}{CH}_2-$ )  
302 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$ )  
330 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$ )  
38~405 (4H, m,  $-\overset{1}{O}-CH_2-$ )  
484 (1H, dd,  $-\overset{1}{CH}-$ )  
67~834 (8H, m, フェニル)  
1192 (1H, br, NH)

#### 化合物B

##### 理化学的性状

$R_f=0.43$

樹脂状

質量分析値 ( $m/z$ ): 423 ( $M-1$ )<sup>+</sup>

~~IR~~

赤外線吸収スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 2256  $cm^{-1}$  ( $C\equiv N$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $d_6$ -DMSO, TMS 内部標準)

$\delta$ : 14~18.5 (6H, m,  $-\overset{1}{CH}_2-(CH_2)_4-\overset{1}{CH}_2-$ )  
306 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$ )  
394 (2H, s,  $N\equiv C-CH_2-$ )  
39~405 (4H, m,  $-\overset{1}{O}-CH_2-$ )

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論値	63.72	6.58	2.86	6.54
実験値	63.98	6.63	2.71	6.55

質量分析値 ( $m/z$ ): 488 ( $M-1$ )<sup>+</sup>

~~IR~~

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 13~19 (16H, m,  $-\overset{1}{CH}_2-(CH_2)_4-\overset{1}{CH}_2-$ )  
316 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$ )  
345 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{1}{CHH}-$ )  
450 (1H, dd,  $-\overset{1}{CH}-$ )  
68~73 (8H, m, フェニル)  
82 (1H, br, NH)

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 井理士 長 井 省 三  
井理士 森 田 拓